

## The Relationship between the Values of Leptin, Interlukin-10, and TNF $\alpha$ with Fatigue and Aerobic Capacity in Women with Multiple Sclerosis

Motahare Mokhtarzade<sup>1\*</sup>, Rohollah Ranjbar<sup>1</sup>, Nastaran Majdinasab<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Sport Physiology, Faculty of Physical Education, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran

<sup>2</sup>Department of Neurology, Faculty of Medicine, Jundishapour University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

### Article Info:

Received: 28 Jun 2016

Revised: 17 Aug 2016

Accepted: 18 Sep 2016

## ABSTRACT

**Introduction:** Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating autoimmune disease with an unclear mechanism. MS is characterized by axonal damage, demyelination, and increased inflammation. Cytokines play important roles in the pathogenesis of MS. The purpose of this study was to investigate the relationship between some cytokines with fatigue and aerobic capacity in women with MS. **Materials and Methods:** 45 women with MS participated in this study. The levels of serum leptin, TNF $\alpha$ , and IL-10 were measured by ELISA method. Fatigue and aerobic capacity were evaluated by fatigue severity scale questionnaire and ergometer cycle incremental test, respectively. **Results:** Leptin had a significant positive correlation with TNF $\alpha$ , body mass index and fatigue in these patients. Furthermore, leptin had a significant negative correlation with aerobic capacity and aerobic capacity had a significant negative correlation with fatigue and disability scale. While TNF $\alpha$  had a significant positive correlation with fatigue, interleukin-10 had no correlation with other factors. **Conclusion:** Improvement on aerobic capacity and regular physical activity can be accompanied with decrease in production of inflammatory cytokines and fatigue. This may increase the quality of life in people with MS.

### Key words:

1. Multiple Sclerosis
2. Fatigue
3. Cytokines

\*Corresponding Author: Motahare Mokhtarzade

E-mail: mz.mokhtarzade@yahoo.com



# ارتباط بین مقادیر لپتین، اینترلوکین -۱۰ و TNF $\alpha$ با خستگی و ظرفیت هوازی در زنان مبتلا به مالتیپل اسکلروز

مطهره مختارزاده<sup>۱\*</sup>، روح اله رنجبر<sup>۱</sup>، نسترن مجدی نسب<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران، اهواز، ایران

<sup>۲</sup>گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران

## اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۲۸ شهریور ۱۳۹۵

اصلاحیه: ۲۷ مرداد ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۸ تیر ۱۳۹۵

## چکیده

**مقدمه:** مالتیپل اسکلروز یک بیماری دمیالینه کننده خود ایمن با مکانیسم ناشناخته است. مالتیپل اسکلروز با آسیب آکسونی، دمیالیناسیون و افزایش التهاب مشخص می‌شود. سایتوکین‌ها نقش‌های مهمی در بیماری‌زایی مالتیپل اسکلروز دارند. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین برخی سایتوکین‌ها با خستگی و ظرفیت هوازی در زنان مبتلا به مالتیپل اسکلروز بود. **مواد و روش‌ها:** ۴۵ زن با مالتیپل اسکلروز در این مطالعه شرکت کردند. سطوح سرمی لپتین، TNF $\alpha$  و اینترلوکین -۱۰ با روش الایزا اندازه‌گیری شد. خستگی و ظرفیت هوازی توسط پرسشنامه شاخص شدت خستگی و آزمون پیشرونده دوچرخه ارگونومتر به ترتیب مورد ارزیابی قرار گرفت. **یافته‌ها:** لپتین یک همبستگی مثبت معنی‌دار با TNF $\alpha$ ، شاخص توده بدن و خستگی در این بیماران داشت. علاوه بر این لپتین یک همبستگی منفی معنی‌دار با ظرفیت هوازی داشت و ظرفیت هوازی یک همبستگی منفی معنی‌دار با خستگی و شاخص ناتوانی داشت. در حالی که TNF $\alpha$  با خستگی یک همبستگی مثبت معنی‌دار داشت، اینترلوکین -۱۰ با سایر عوامل همبستگی نداشت. **نتیجه‌گیری:** بهبود ظرفیت هوازی و فعالیت بدنی منظم می‌تواند با کاهش تولید سایتوکین‌های التهابی و خستگی همراه باشد. این ممکن است کیفیت زندگی افراد مبتلا به مالتیپل اسکلروز را افزایش دهد.

## کلید واژه‌ها:

۱. مالتیپل اسکلروز
۲. خستگی
۳. سایتوکین‌ها

\* نویسنده مسئول: مطهره مختارزاده

آدرس الکترونیکی: mz.mokhtarzade@yahoo.com

## مقدمه

می‌شود از جمله این پروتئین‌ها، لپتین<sup>۱</sup> است که جزء خانواده آدیپوسایتوکین‌ها می‌باشد (۶). میزان ترشح لپتین در گردش خون به میزان بافت چربی بستگی دارد و عوامل دیگری که روی غلظت آن تأثیرگذار هستند کاهش و افزایش وزن می‌باشد که به ترتیب باعث کاهش و افزایش غلظت لپتین در خون می‌شود (۷). بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که اضافه وزن، یکی از نشانگرهای مستقل برای ابتلاء به دیابت و بیماری‌های قلبی در انسان است (۸). جنبه قابل توجه اثرات لپتین بر سیستم ایمنی، عملکرد آن به‌عنوان یک سائتوکین پیش التهابی است که به وسیله سلول‌های التهابی ساخته می‌شود. همچنین در مطالعه‌ای مشاهده کردند که موش‌های دچار کمبود لپتین نسبت به موش‌هایی که کمبود لپتین ندارند استعداد ابتلاء به بیماری کمتری دارند. این مشاهدات منجر به این فرضیه می‌شود که لپتین یک پیام مهم است که وضعیت تغذیه‌ای فرد را با توانایی پاسخ مناسب به عوامل پاتوژن پیوند می‌دهد (۹).

این هورمون التهابی احتمالاً در پیشرفت بیماری MS و دیگر بیماری‌های التهابی نقش دارد و افزایش تولید آن در سرم و مایع مغزی نخاعی بیماران مبتلا به MS عود کننده - بهبود پذیر ۲۱ مشاهده شده است (۱۰). در سال‌های اخیر چندین مطالعه نشان دادند که چاقی در دوران کودکی و نوجوانی خطر ابتلاء به بیماری MS را افزایش می‌دهد. در واقع در دو مطالعه روی زنان آمریکایی و مردم سوئد مشاهده شد که افراد دارای شاخص توده بدنی بیشتر از ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع در سنین ۱۸ تا ۲۰ سالگی، نسبت به گروهی که وزن طبیعی داشتند بیشتر در معرض ابتلاء به MS هستند (۱۱-۱۳). تعداد مبتلایان به بیماری MS روز به روز در حال افزایش است، به طوری که این بیماری دارای عوارض شایعی از جمله خستگی، ضعف جسمانی، گرفتگی عضلانی، دوبینی، عدم تعادل و اختلال در راه رفتن می‌باشد. از بین این موارد، خستگی بیشترین عاملی است که باعث آزدن بیماران می‌شود (۱۴). از طرفی مبتلایان به MS از لحاظ فعالیت بدنی نسبت به افراد سالم، کم فعال‌تر هستند و ظرفیت عملکردی و هوازی پایین‌تری دارند. این فعالیت کمتر در مبتلایان به MS با برخی از مشکلات مرتبط با سلامت مانند افزایش خطر پوکی استخوان، مرگ، بیماری‌های قلبی - عروقی، افسردگی و خستگی در ارتباط است (۱۵). هدف از این پژوهش بررسی ارتباط برخی سائتوکین‌ها (اینترلوکین - ۱۰ و TNF $\alpha$ ) و لپتین با برخی شاخص‌های روانی و ظرفیت عملکردی در زنان مبتلا به MS می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

مالتیپل اسکلروز<sup>۱</sup> بیماری مزمن سیستم عصبی مرکزی است که اغلب در افراد جوان بین ۲۰ تا ۵۰ سال (به‌ویژه در زنان) اتفاق می‌افتد و یکی از شایع‌ترین بیماری‌های دستگاه عصبی مرکزی<sup>۲</sup> است که در اثر تخریب غلاف میلین ایجاد می‌شود (۱). علت این بیماری هنوز ناشناخته است. سائتوکین‌ها در بیماری‌زایی<sup>۳</sup> MS نقش مهمی دارند و هدف مهمی برای مداخلات درمانی به شمار می‌روند. در افراد سالم بین سائتوکین‌های التهابی T کمکی<sup>۴</sup> نوع ۱ (Th-1) و سائتوکین‌های ضد التهابی T کمکی نوع ۲ (Th-2) تعادل برقرار است در حالی که در بیماران MS این تعادل با افزایش نسبت سائتوکین‌های التهابی (مانند: اینترلوکین - ۱، اینترلوکین - ۶، عامل نکروز تومور آلفا (TNF $\alpha$ )<sup>۵</sup> و ...) به سائتوکین‌های ضد التهابی (مانند: اینترلوکین - ۱۰، اینترلوکین - ۴ و ...) به هم می‌خورد (۲).

اینترلوکین - ۱۰ در درمان بیماری MS عامل مهمی محسوب می‌شود و آثار بیولوژیک اینترلوکین - ۱۰ در نتیجه توانایی آن در مهار بسیاری از اعمال ماکروفاژهای<sup>۷</sup> فعال است. اینترلوکین - ۱۰ به وسیله سلول‌های Th-2 و ماکروفاژهای فعال ترشح و از تولید اغلب یا همه سائتوکین‌هایی که توسط سلول‌های Th-1 ساخته می‌شود جلوگیری می‌کند، برای مثال توانایی این اینترلوکین در ممانعت از ساخته شدن اینترفرون گاما<sup>۸</sup>، ۹۰ درصد است (۳). از طرفی عامل نکروز تومور آلفا سائتوکینی پیش التهابی است که مشخص شده است بیان گیرنده‌های آن و ترشح آن از سلول‌های T در افراد مبتلا به MS افزایش می‌یابد. سائتوکین TNF $\alpha$  به‌عنوان یک عامل پیش التهابی نقش مهمی را در فرایند دمیالینه کردن<sup>۹</sup> آکسون‌ها در مغز و کاهش توده عضلانی (آتروفی)<sup>۱۰</sup> در پی عفونت دارد. بالا بودن غلظت این عامل در گردش خون افراد مبتلا به MS با دوره عود بیماری مرتبط است (۴).

سائتوکین‌ها از عناصر تنظیمی مهم ایمنی به شمار می‌روند و به طور گسترده در آسیب شناسی MS درگیرند اما نقش دقیق آن‌ها و اینکه چگونه در این بیماری تنظیم می‌شوند به طور بحث برانگیزی باقی مانده است. امروزه زندگی مدرن، منجر به کاهش نسبی فعالیت جسمانی روزانه شده است، به طوری که بروز برخی بیماری‌های مرتبط با افزایش وزن و عدم آمادگی جسمانی حتی در افراد جوان مشاهده می‌شود (۵). بافت چربی که افزایش آن منجر به چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن می‌شود علاوه بر ذخیره لیپیدها باعث ترشح چندین پروتئین که اثرات بیولوژیکی مختلفی را میانجی‌گری می‌کنند

<sup>۱</sup> Multiple sclerosis (MS)<sup>۲</sup> Central nervous system<sup>۳</sup> Pathogenicity<sup>۴</sup> T helper<sup>۵</sup> Interleukin<sup>۶</sup> Tumor necrosis factor alpha<sup>۷</sup> Macrophage<sup>۸</sup> Interferon gamma<sup>۹</sup> Demyelination<sup>۱۰</sup> Atrophy<sup>۱۱</sup> Leptin<sup>۱۲</sup> Relapsing-remitting MS

## شرکت کنندگان

ویکری<sup>۱۵</sup> و همکاران برای ارزیابی کیفیت زندگی شرکت کنندگان استفاده شد. این پرسشنامه استاندارد حاوی ۵۴ سؤال با ۱۲ مقیاس است. روش محاسبه کیفیت زندگی در این پرسشنامه به این شکل است که ابتدا به صورت جداگانه امتیاز هریک از مقیاس‌ها محاسبه و به امتیاز صفر تا ۱۰۰ تبدیل می‌شود و در نهایت مجموع میانگین مقیاس‌ها به عنوان سطح کیفیت زندگی فرد در نظر گرفته می‌شود (۱۷، ۱۸). روایی و پایایی پرسشنامه ( $\alpha = 0.9620$ ) در مطالعات پیشین تعیین شده است (۱۷).

## پرسشنامه شدت خستگی

برای ارزیابی خستگی بیماران از پرسشنامه شدت خستگی<sup>۱۶</sup> استفاده شد. این پرسشنامه شامل ۹ سؤال است که هر سؤال به صورت مقیاس عددی ۷-۰ درجه بندی شده است. پرسشنامه شدت خستگی تمام ابعاد خستگی (جسمی، روانی، عاطفی، رفتاری و اجتماعی) را می‌سنجد. مقیاس شدت خستگی به عنوان ابزاری استاندارد برای تعیین شدت خستگی در داخل و خارج کشور مورد استفاده قرار گرفته است (۱۹) و اعتبار و پایایی آن ( $\alpha = 0.93$ ) مورد قبول واقع شده است (۲۰).

## پرسشنامه سطح فعالیت بدنی

برای محاسبه میزان فعالیت بدنی شرکت کنندگان در پژوهش از پرسشنامه فعالیت بدنی بک<sup>۱۷</sup> (۱۶ سؤال) به روش نمره گذاری لیکرت<sup>۱۸</sup> (دامنه ۱/۱ تا ۹۵/۴۱) استفاده شد. این پرسشنامه که ناظر بر سطح فعالیت بدنی در ۱۲ ماه گذشته می‌باشد دارای سه بخش ۱- فعالیت فیزیکی هنگام شغل (۸ سؤال)، ۲- ورزش در اوقات فراغت (۴ سؤال) و ۳- فعالیت فیزیکی در اوقات فراغت به جز ورزش (۴ سؤال) می‌باشد (۱۹) و دامنه امتیازات این پرسشنامه از ۱/۱ تا ۴۱/۹۵ است. روایی محتوا و صوری این پرسشنامه و پایایی درونی ( $\alpha = 0.74$ ) پیش از این محاسبه گردیده است (۲۱).

## آنالیز شاخص‌های خونی

اندازه‌گیری سائتوکین‌ها: نمونه‌گیری خونی بین ساعت ۷/۳۰ تا ۹ در حالت ناشتا (۱۰ ساعت) از ورید بازویی و در حالت نشسته اخذ گردید. نمونه‌های خونی بلافاصله سانتریفیوژ<sup>۱۹</sup> شد و در دمای ۸۰- فریز شد. برای محاسبه سطح سرمی لپتین از کیت الایزا شرکت (R&D system Minneapolis, MN, USA)، برای محاسبه سطح سرمی اینترلوکین -۱۰ و TNF $\alpha$  از کیت الایزا شرکت (IBL International GMBH, Hamburg, Germany) استفاده شد. ضریب تغییرات کیت‌های لپتین، اینترلوکین -۱۰ و TNF $\alpha$  به ترتیب ۳/۲٪، ۴/۶٪ و ۶/۳٪ بود.

## تحلیل آماری

داده‌های پژوهش با استفاده از نرم افزار (IBM SPSS Statistics, version ۲۱, Armonk, NY) ویرایش ۲۱ مورد تحلیل قرار گرفتند. در بخش آمار توصیفی

پژوهش حاضر از نوع همبستگی با هدف بررسی ارتباط بین خستگی، کیفیت زندگی و سطح فعالیت بدنی با سطح سرمی لپتین، TNF $\alpha$  و اینترلوکین -۱۰ در زنان مبتلا به MS می‌باشد. نمونه‌گیری با استفاده از روش نمونه‌گیری در دسترس و با توجه به مشخصات واحدهای مورد پژوهش و تمایل آنان به شرکت در مطالعه انجام شد. جامعه پژوهش، بیماران مبتلا به MS مراجعه کننده به انجمن MS خوزستان بود که تعداد ۴۵ بیمار در نهایت مورد بررسی قرار گرفتند. معیار ورود به پژوهش حاضر برای بیماران شامل دارا بودن شاخص ناتوانی بین ۱ تا ۴، سپری شدن حداقل ۴ ماه از آخرین عود بیماری، دامنه سنی ۲۰ تا ۴۰ سال، مصرف داروهای یکسان و از یک خانواده، عدم مصرف سیگار و نداشتن رژیم غذایی خاص می‌باشد.

## اندازه‌گیری‌های آنتروپومتریک

در ابتدا ویژگی‌های آنتروپومتریکی آزمودنی‌ها از قبیل سن، قد (به وسیله متر نواری با دقت یک میلی‌متر)، وزن (به وسیله ترازو دیجیتال با دقت ۰/۰۱ کیلوگرم) و شاخص توده بدنی اندازه‌گیری و ثبت گردید. برای محاسبه شاخص توده بدنی نسبت وزن به کیلوگرم بر مجذور قد به متر استفاده شد.

## ظرفیت هوازی

برای محاسبه حداکثر اکسیژن مصرفی از آزمون دوچرخه پیشرونده استورر و دیویس<sup>۱۳</sup>، استفاده شد (۱۶). برای اندازه‌گیری حداکثر اکسیژن مصرفی ابتدا مقدار بیشینه وات به وسیله دوچرخه مونارک مدل E-۹۳۹ ساخت کشور سوئد اندازه‌گیری شد. در این شیوه شرکت کننده ۴ دقیقه با بار صفر وات روی دوچرخه رکاب می‌زد سپس بار مقاومت دوچرخه به طور تدریجی ۱۵ وات به ازای هر دقیقه افزایش می‌یافت تا شرکت کننده به واماندگی برسد. سرعت رکاب زدن ۶۰ دور در دقیقه تنظیم شده بود. شرکت کنندگان به طور زبانی تشویق می‌شدند که رکاب زدن را ادامه بدهند. مقدار وات بیشینه، وزن به کیلوگرم و سن به سال در فرمول استورر و دیویس (۱۶) برای محاسبه حداکثر اکسیژن مصرفی قرار داده شد و مقدار حداکثر اکسیژن مصرفی برحسب میلی‌لیتر بر دقیقه محاسبه گردید.

## پرسشنامه‌ها

شرکت کنندگان پرسشنامه‌ای که شامل مشخصات جمعیت‌شناختی و بیماری فرد بود را تکمیل کرده و فرم رضایت نامه شرکت در پژوهش را با آگاهی امضا کردند. سپس آزمودنی‌ها پرسشنامه‌های کیفیت زندگی، خستگی و فعالیت بدنی را تکمیل کردند.

## پرسشنامه کیفیت زندگی

پرسشنامه اختصاصی کیفیت زندگی (MSQOL-۵۴)<sup>۱۴</sup> ۵۴ سؤالی

<sup>13</sup> Storer and Davis

<sup>14</sup> MS quality of life-54

<sup>15</sup> Vickery

<sup>16</sup> Fatigue severity scal

<sup>17</sup> Bech

<sup>18</sup> Likert

<sup>19</sup> Centrifuges

جدول ۱- توصیف جمعیت‌شناختی، شاخص‌های روانی و غلظت سایتوکین‌ها در شرکت کنندگان

| شاخص                                                                   | میانگین | انحراف استاندارد |
|------------------------------------------------------------------------|---------|------------------|
| وزن (کیلوگرم)                                                          | ۶۹/۹۴   | ۱۰/۰۳            |
| شاخص ناتوانی                                                           | ۲/۰۱    | ۰/۳۳             |
| کیفیت زندگی                                                            | ۵۲/۶۱   | ۱۱/۳۶            |
| ظرفیت هوازی ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) | ۱۷/۳۵   | ۲/۲۲             |
| اینترلوکین-۱۰ (ng/ml)                                                  | ۲/۷۱    | ۱/۸۵             |
| TNF $\alpha$ (ng/ml)                                                   | ۳/۶۰    | ۱/۶۴             |
| سن (سال)                                                               | ۳۱/۰۸   | ۵/۱۷             |
| شاخص توده بدن ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )                               | ۲۳/۹۸   | ۴/۱۳             |
| سطح فعالیت بدنی                                                        | ۳۵/۵۲   | ۱۶/۲۵            |
| خستگی                                                                  | ۳۱/۲۴   | ۱۱/۸۸            |
| لپتین (ng/ml)                                                          | ۱۸/۸۳   | ۵/۹۹             |

شماره

از میانگین و انحراف استاندارد جهت نمایش داده‌ها استفاده شد. پس از اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌ها توسط آزمون شاپیرو ویلکز<sup>۲۰</sup> از آزمون همبستگی پیرسون<sup>۲۱</sup> برای بررسی رابطه متغیرها استفاده شد. سطح معنی‌داری آزمون‌های آماری در سطح  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

۴۵ زن مبتلا به MS عود یابنده-بهبود پذیر در این پژوهش شرکت کردند که در دامنه سنی ۲۰ تا ۴۰ سال قرار داشتند. جدول ۱ نتایج مربوط به توصیف جمعیت‌شناختی، شاخص‌های روانی و شاخص‌های خونی شرکت کنندگان را نشان می‌دهد.

نتایج حاصل از جدول ۲ نشان داد که رابطه معنی‌دار و مستقیمی بین ظرفیت هوازی با فعالیت بدنی و کیفیت زندگی وجود دارد (به ترتیب همبستگی ۰/۴۶ و ۰/۴۸،  $P < 0.05$ ) در حالی که ارتباط معنی‌دار و معکوسی بین ظرفیت هوازی با لپتین، شاخص ناتوانی و خستگی وجود دارد (به ترتیب همبستگی ۰/۶۵، ۰/۵۳ و ۰/۵۱،  $P < 0.05$ ). همچنین رابطه معنی‌دار و مستقیمی بین خستگی با لپتین، TNF $\alpha$ ، (به ترتیب همبستگی ۰/۸۰ و ۰/۷۰،  $P < 0.05$ ) (نمودار ۱) و رابطه معنی‌دار و معکوسی بین خستگی با فعالیت بدنی و کیفیت زندگی وجود دارد (به ترتیب همبستگی ۰/۴۹ و ۰/۵۲،  $P < 0.05$ ). نتایج این جدول همچنین نشان می‌دهد که

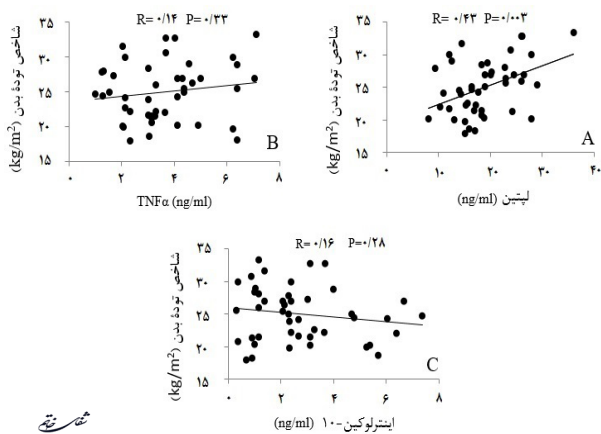
جدول ۲- همبستگی سایتوکین‌ها، عامل‌های روانی و عملکردی.

| شاخص          | ظرفیت هوازی | لپتین   | TNF $\alpha$ | اینترلوکین-۱۰ | فعالیت بدنی | کیفیت زندگی | خستگی | شاخص توده بدنی | وزن  | شاخص ناتوانی |
|---------------|-------------|---------|--------------|---------------|-------------|-------------|-------|----------------|------|--------------|
| ظرفیت هوازی   | همبستگی     | ۰/۶۵    | ۰/۲۰         | ۰/۱۱          | ۰/۴۶        | ۰/۴۸        | ۰/۵۱۸ | ۰/۲۲           | ۰/۳۵ | ۰/۵۳         |
| لپتین         | معنی‌داری   | همبستگی | ۰/۶۵         | ۰/۵۵          | ۰/۳۱        | ۰/۴۷        | ۰/۱۷  | ۰/۴۳           | ۰/۴۷ | ۰/۲۲         |
| TNF $\alpha$  | معنی‌داری   | همبستگی | ۰/۶۵         | ۰/۵۵          | ۰/۳۱        | ۰/۴۷        | ۰/۱۷  | ۰/۴۳           | ۰/۴۷ | ۰/۲۲         |
| اینترلوکین-۱۰ | معنی‌داری   | همبستگی | ۰/۶۵         | ۰/۵۵          | ۰/۳۱        | ۰/۴۷        | ۰/۱۷  | ۰/۴۳           | ۰/۴۷ | ۰/۲۲         |
| فعالیت بدنی   | معنی‌داری   | همبستگی | ۰/۶۵         | ۰/۵۵          | ۰/۳۱        | ۰/۴۷        | ۰/۱۷  | ۰/۴۳           | ۰/۴۷ | ۰/۲۲         |
| کیفیت زندگی   | معنی‌داری   | همبستگی | ۰/۶۵         | ۰/۵۵          | ۰/۳۱        | ۰/۴۷        | ۰/۱۷  | ۰/۴۳           | ۰/۴۷ | ۰/۲۲         |
| خستگی         | معنی‌داری   | همبستگی | ۰/۶۵         | ۰/۵۵          | ۰/۳۱        | ۰/۴۷        | ۰/۱۷  | ۰/۴۳           | ۰/۴۷ | ۰/۲۲         |
| شاخص توده بدن | معنی‌داری   | همبستگی | ۰/۶۵         | ۰/۵۵          | ۰/۳۱        | ۰/۴۷        | ۰/۱۷  | ۰/۴۳           | ۰/۴۷ | ۰/۲۲         |
| وزن           | معنی‌داری   | همبستگی | ۰/۶۵         | ۰/۵۵          | ۰/۳۱        | ۰/۴۷        | ۰/۱۷  | ۰/۴۳           | ۰/۴۷ | ۰/۲۲         |
| شاخص ناتوانی  | معنی‌داری   | همبستگی | ۰/۶۵         | ۰/۵۵          | ۰/۳۱        | ۰/۴۷        | ۰/۱۷  | ۰/۴۳           | ۰/۴۷ | ۰/۲۲         |

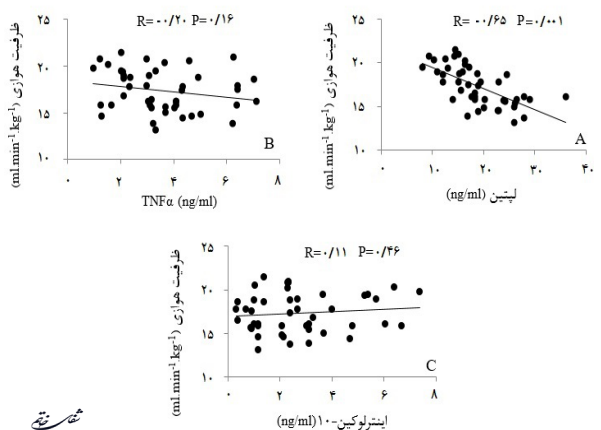
شماره

<sup>20</sup> Shapiro-Wilkes

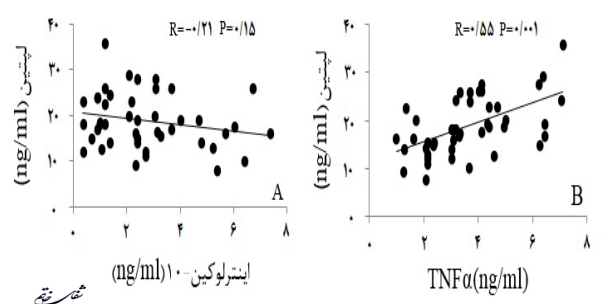
<sup>21</sup> Pierson



نمودار ۲- همبستگی شاخص توده بدنی با لپتین (A)، TNFα (B) و اینترلوکین-۱۰ (C) زنان مبتلا به MS.



نمودار ۳- همبستگی ظرفیت هوایی با لپتین (A)، TNFα (B) و اینترلوکین-۱۰ (C) زنان مبتلا به MS.



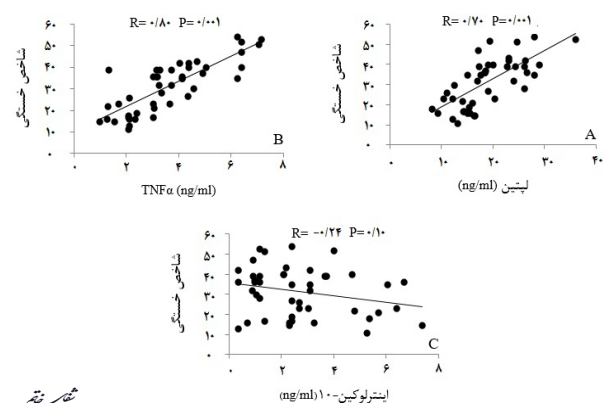
نمودار ۴- همبستگی لپتین با شاخص های اینترلوکین-۱۰ (A) و TNFα (B) و زنان مبتلا به MS.

در بیماریزایی MS است و احتمال می دهند که لپتین پیش برنده التهاب در بیماری MS باشد (۲۵-۲۳). تأثیر لپتین بر روی عملکرد ایمنی به خوبی شناخته شده است لپتین باعث تحریک تکثیر لنفوسیت های T و تولید سایتوکین ها مانند اینترلوکین-۱، اینترلوکین-۲، TNFα، فعال شدن ماکروفاژها، مونوسیت ها<sup>۲۳</sup> و فاگوسیتوز<sup>۲۴</sup>

سایتوکین لپتین با TNFα ارتباط معنی داری دارد (همبستگی ۰/۵۵،  $P<0/05$ ) در حالی که اینترلوکین-۱۰ با هیچ شاخص دیگری ارتباط معنی داری نداشته است ( $P>0/05$ ). شاخص توده بدن، ارتباط مثبت و معنی داری با لپتین نشان داد (همبستگی ۰/۴۳،  $P<0/05$ )، در حالی که با سایر سایتوکین ها ارتباط معنی داری نداشت ( $P>0/05$ ، نمودار ۲). قوی ترین ارتباط لپتین با خستگی و ظرفیت هوایی (همبستگی به ترتیب ۰/۷۰ و ۰/۶۵) و TNFα با خستگی و لپتین (همبستگی به ترتیب ۰/۸۰ و ۰/۵۵) بود. همچنین نتایج نشان می دهند که وزن شرکت کنندگان در پژوهش با ظرفیت هوایی رابطه منفی و معنی داری دارد (همبستگی ۰/۳۵،  $P<0/05$ ) در حالی که با لپتین و TNFα ارتباط مستقیم معنی داری دارد (به ترتیب همبستگی ۰/۴۷ و ۰/۳۶،  $P<0/05$ ). داده های برگرفته از نمودار ۳ و ۲ نیز نشان می دهد که TNFα به ترتیب رابطه منفی غیر معنی دار و مثبت معنی داری را با ظرفیت هوایی و شاخص توده بدنی دارد (نمودار ۲ و ۳). نتایج نمودار ۴ نیز نشان می دهد که سایتوکین لپتین با TNFα ارتباط معنی داری دارد (همبستگی ۰/۵۵،  $P<0/05$ ) در حالی که اینترلوکین-۱۰ با لپتین ارتباط معنی داری نداشته است ( $P>0/05$ ، نمودار ۴).

### بحث و نتیجه گیری

یافته های مطالعه حاضر نشان داد همبستگی مثبتی بین لپتین و TNFα با وزن و شاخص توده بدن در زنان مبتلا به MS وجود دارد. کوریل<sup>۲۲</sup> و همکاران، انواع مختلف سایتوکین های التهابی و ضد التهابی را در ۲۱۰ فرد مبتلا به MS با افرادی که در سنین ۱۵-۲۰ سالگی بودند را مقایسه کردند. آن ها مشاهده کردند که افرادی که شاخص توده بدن بزرگتر از ۳۰ در سنین نوجوانی دارند بیشتر در معرض ابتلاء به MS قرار دارند. از طرفی در این پژوهش افرادی که چاق بودند در مقایسه با افرادی که وزن طبیعی داشتند افزایش سایتوکین های التهابی در آن ها مشاهده شد و نتیجه گرفتند بین چاقی و افزایش عامل های التهابی در مبتلایان به MS رابطه وجود دارد (۲۲) که با یافته های این پژوهش همخوانی دارد. چندین مطالعه وجود دارد که نشان دهنده تأثیر لپتین



نمودار ۱- همبستگی شاخص خستگی با لپتین (A)، TNFα (B) و اینترلوکین-۱۰ (C) زنان مبتلا به MS.

می‌شود (۲۶).

بوده است. همچنین مشاهده شد که  $TNF\alpha$  در بیماری‌زایی خستگی نقش دارد. فلائیکر<sup>۲۹</sup> (به نقل از Heesen و همکاران) نیز در مطالعه خود به این نتیجه رسید که خستگی با تولید  $TNF\alpha$  mRNA در ۲۷ بیمار مبتلا به MS با نمره خستگی بیشتر از ۴ در ارتباط است و مقدار اینترلوکین -۱۰ با خستگی ارتباطی ندارد که این یافته‌ها با پژوهش حاضر همسو می‌باشد (۳۲).

بیماری MS دارای عوارض شایعی از جمله خستگی، ضعف جسمانی، گرفتگی عضلانی، دو بینی، عدم تعادل و اختلال در راه رفتن می‌باشد. از بین این موارد، خستگی بیشترین عاملی است که باعث آزدن بیماران می‌شود و در طول سیر بیماری همراه بیمار خواهد بود به طوری که باعث بی تحرکی فرد شده و او را از فعالیت بدنی باز می‌دارد (۳۳). در نتیجه بی تحرکی و مشکلاتی که با روند پیشرفت این بیماری اتفاق می‌افتد بیمار با کاهش استقلال فردی، احساس بی کفایتی و کاهش کیفیت زندگی رو به رو می‌شود. در مطالعاتی که روی کیفیت زندگی افراد مبتلا به MS انجام شده مشاهده می‌شود که این بیماران کیفیت زندگی پایین‌تری نسبت به افراد سالم دارند (۳۴). در مطالعه حاضر مشاهده شد که خستگی، عدم فعالیت بدنی و کاهش کیفیت زندگی ارتباط مستقیمی با هم دارند. از آنجا که اکثر مبتلایان به بیماری MS را افراد غیر فعال تشکیل می‌دهند، اغلب با کاهش ظرفیت‌های عملکردی مواجه می‌باشند. در نتیجه کاهش فعالیت بدنی می‌تواند خطر ابتلاء به بیماری‌های ثانویه ناشی از بی تحرکی مانند بیماری‌های قلبی، دیابت و اضافه وزن را تشدید کند.

کریستین<sup>۳۰</sup> و همکاران در مطالعه مروری که روی بیماران MS انجام دادند مشاهده کردند که ظرفیت هوازی این بیماران نسبت به افراد سالم کمتر است به طوری که ظرفیت هوازی آن‌ها حدوداً  $25/5 \pm 5/2$  ml/kg.min می‌باشد (ظرفیت هوازی کمتر از میانگین مطلوب) و با افزایش هر درجه از شاخص ناتوانی، مقدار ظرفیت هوازی  $2/6$  ml/kg.min کاهش می‌یابد که این پدیده خطر ابتلاء به بیماری قلبی را بالا می‌برد (۳۵).

در مطالعه حاضر ظرفیت هوازی با عدم فعالیت بدنی و شاخص ناتوانی همبستگی منفی دارد، پیش از این مطالعات دیگری (۳۶-۳۸) نیز به همبستگی منفی بین شاخص ناتوانی و ظرفیت هوازی اشاره کرده اند. در سال‌های اخیر استفاده از روش‌های غیر دارویی در بین بیماران از جمله افراد مبتلا به MS با استقبال زیادی مواجه شده است که به‌عنوان درمان‌های مکمل شناخته می‌شوند این نوع درمان می‌تواند پیشرفت بیماری را کاهش داده و از تعداد حملات بکاهد. فعالیت بدنی منظم و ورزش از تدابیر غیر دارویی است که می‌توان به آن اشاره

در یک نمونه MS آنسفالومیلیت خود ایمن آزمایشگاهی<sup>۲۵</sup> نقش لپتین با استفاده از موش‌های مبتلا به کمبود لپتین بررسی شد. نتایج حاصل از مطالعات نشان داد که وجود لپتین برای ایجاد و پیشرفت تخریب غلاف سلول‌های عصبی بیماری خود ایمن، ضروری است و موجب حساسیت به آنسفالومیلیت در موش می‌شود. همچنین محققان توانستند با استفاده از تزریق پادتن ضد لپتین یا مسدود کردن گیرنده‌های لپتین، عملکرد هورمون لپتین را در موش‌های مبتلا به آنسفالومیلیت مهار کنند. آن‌ها با مهار لپتین، شاهد بهبود نشانه‌های بالینی بیماری قبل و بعد از حمله، کاهش پیشرفت بیماری، کاهش عود بیماری و کاهش تعداد آنتی ژن‌های مخصوص سلول‌های T بودند (۲۷). باتوچی<sup>۲۶</sup> و همکاران در مطالعه خود به تأثیر داروی اینترفرون بتا بر تغییرات میزان لپتین پرداختند. طی این پژوهش مشاهده کردند که مقدار لپتین پس از یک دوره مصرف این دارو به طور معنی‌داری کاهش داشته است. آن‌ها پیشنهاد کردند که لپتین در ایجاد عود در بیماران MS نقش دارد، در صورتی که نتیجه قطعی برای ارتباط بین افزایش لپتین سرم در بیماران MS و شاخص ناتوانی وجود ندارد (۲۸). در مطالعه افتخاری و همکاران، همبستگی مثبتی بین لپتین و شاخص توده بدن، همچنین لپتین و وزن بیماران زن مبتلا به MS مشاهده شد که با یافته‌های پژوهش حاضر همخوانی دارد. از آنجا که غلظت لپتین با میزان بافت چربی در ارتباط است افراد چاق و دارای اضافه وزن در مقایسه با افرادی که وزن طبیعی دارند، دارای سطوح بالاتری از لپتین می‌باشند. اینکه آیا دلیل افزایش شیوع MS در زنان در مقایسه با مردان با افزایش چاقی در دنیا و افزایش حساسیت سیستم ایمنی زنان نسبت به لپتین مرتبط است یا نه بدون پاسخ مانده است (۲۹). از طرفی ماترس<sup>۲۷</sup> و همکاران به بررسی لپتین در سرم و مایع مغزی نخایی بیماران MS پرداختند. آن‌ها مشاهده کردند که لپتین در مایع مغزی نخایی بیشتر از مقدار آن در سرم خون بیماران است و بین افزایش لپتین و افزایش شاخص توده بدن در بیماران MS ارتباطی وجود ندارد. همچنین بیان کردند که احتمالاً این افزایش لپتین دلیلی غیر از افزایش شاخص توده بدن می‌تواند داشته باشد و منشأ دیگری برای سنتز لپتین وجود دارد (۳۰).

پژوهش‌های پیشین نشان داده‌اند که  $TNF\alpha$  با خستگی ارتباط دارد (۳۱). در پژوهش هیسن<sup>۲۸</sup> و همکاران، نقش  $TNF\alpha$  در بیماری MS تأکید شد به طوری که راهبرد درمان با  $antiTNF\alpha$  در سرکوب خستگی، موفقیت آمیز

<sup>23</sup> Monocytes<sup>24</sup> Phagocytosis<sup>25</sup> The experimental autoimmune encephalomyelitis<sup>26</sup> Batocchi<sup>27</sup> Mataresa<sup>28</sup> Hessen<sup>29</sup> Flaniker<sup>30</sup> Christian

مانند کیفیت زندگی، شدت خستگی و شاخص ناتوانی در مبتلایان به MS این مطالعه اطلاعات مفیدی را در مورد ارتباط این عامل‌ها با شاخص‌های جمعیت‌شناختی، روانی، التهابی و ضد التهابی در اختیار می‌گذارد با این حال یکی از محدودیت‌های این مطالعه عدم استفاده از گروه کنترل سالم و جنسیت مذکر می‌باشد، لذا پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده از گروه‌های دیگری مانند گروه کنترل سالم و هر دو جنسیت استفاده شود.

در مجموع ارتباط سایتوکین‌های پیش التهابی ( $TNF\alpha$ )، ضد التهابی (اینترلوکین -۱۰) و لپتین با MS و ظرفیت‌های عملکردی -روانی زنان مبتلا به MS، در مطالعه حاضر بررسی شد. از آنجایی که فعالیت بدنی و ظرفیت هوازی همبستگی مثبت با کیفیت زندگی و همبستگی منفی با لپتین و خستگی داشت، به نظر می‌رسد که فعالیت بدنی منظم و ارتقای ظرفیت هوازی، می‌تواند به‌عنوان یک درمان مکمل در درمان یا کنترل MS مطرح باشد. همچنین با توجه به تأثیر لپتین بر سیستم ایمنی و التهاب (۳۰-۲۷)، مطالعات بیشتری در این زمینه مورد نیاز است تا تأثیر هورمون‌های مترشح از بافت چربی و مرتبط با متابولیسم مانند لپتین در بیماری‌زایی MS مشخص شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد تصویب شده در دانشگاه شهید چمران اهواز می‌باشد. بدینوسیله نویسندگان این مقاله از انجمن MS استان خوزستان به‌ویژه بیماران MS که با حضور خود ما را در اجرای دقیق این پژوهش یاری کردند و مسئول محترم آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی دانشکده تربیت بدنی شهید چمران اهواز، صمیمانه قدردانی می‌کنند.

کرد. طی چند سال گذشته توجه خاصی به ورزش و فعالیت بدنی شده است اگرچه ورزش نمی‌تواند روند از بین رفتن میلین را متوقف یا آن را بازسازی کند اما با روش‌های دیگری فرد مبتلا به MS را حمایت می‌کند که از جمله آن: تأثیر مثبت در روحیه، احساس خوب بودن، کنترل وزن، افزایش پشتکار، کاهش خستگی و بهبود در وضعیت خواب است.

همچنین مطالعه لیم<sup>۳۱</sup> و همکاران (۳۹) و پونیترا<sup>۳۲</sup> و همکاران (۴۰) تایید کننده تأثیر مثبت فعالیت ورزشی بر ظرفیت هوازی بیماران MS می‌باشد. در مطالعه پونیترا و همکاران بیماران MS به مدت ۶ ماه به انجام تمرینات ترکیبی، به وسیله دوچرخه ارگومتر دستی و پایی با ۵۵ تا ۶۰ درصد ظرفیت هوازی پرداختند. آن‌ها مشاهده کردند پس از دوره تمرینی، ظرفیت هوازی بیماران ۵ تا ۲۰ درصد افزایش یافته است. نتایج پژوهشی نشان داده است که انجام تمرینات منظم ورزشی با افزایش قدرت عضلانی باعث بهبود علائم بیماری نظیر خستگی، تعادل و تحرک می‌شود (۴۱). مطالعات متعددی نشان داده‌اند تمرین ورزشی می‌تواند التهاب مزمن و آسیب‌های مرتبط با آن را تعدیل کند. اثرات ضد التهابی تمرین ورزشی در بیماری‌های مزمن توسط کاهش سایتوکین‌های اینترلوکین -۶، اینترلوکین -۸،  $TNF\alpha$  (۴۲) و افزایش در غلظت اینترلوکین -۱۰ میانجی‌گری می‌شود (۴۳).

مطالعات انجام شده روی فعالیت ورزشی و ایمونولوژی، فعالیت ورزشی منظم را به‌عنوان یک درمان ضد التهابی برای بیماران با اختلال التهابی مزمن برجسته کرده است. احتمالاً تمرین ورزشی نقش عمده‌ای در کمک به درمان اختلالات التهاب عصبی و کاهش پیشرونده عملکرد عصبی دارد. با توجه به اختصاصی بودن شاخص‌هایی

### منابع

1. Motl RW, Snook EM, Wynn DR, Vollmer T. Physical activity correlates with neurological impairment and disability in multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis.* 2008; 196(6): 492-5.
2. Castellano V, Patel DI, White LJ. Cytokine responses to acute and chronic exercise in multiple sclerosis. *J Appl Physiol.* 2008; 104(6): 1697-702.
3. Vojgani M. immunology. 12<sup>nd</sup> ed. Tehran. Jahad Daneshgahi. 2014; p. 245-94.
4. Pitzalis C, Sharrack B, Gray I, Lee A, Hughes R. Comparison of the effects of oral versus intravenous methylprednisolone regimens on peripheral blood T lymphocyte adhesion molecule expression, T cell subsets distribution and TNF alpha concentrations in multiple sclerosis. *J Neuroimmun.* 1997; 74(1): 62-8.
5. Fasshauer M, Klein J, Lossner U, Paschke R. Interleukin (IL)-6 mRNA expression is stimulated by insulin, isoproterenol, tumour necrosis factor alpha, growth hormone, and IL-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Horm Metab Res.* 2003; 35(03): 147-52.
6. Styne DM. Childhood and adolescent obesity: prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am.* 2001; 48(4): 823-54.
7. Zhang Y, Scarpace PJ. The role of leptin in leptin resistance and obesity. *Physiol Behav.* 2006; 88(3): 249-56.
8. Unal M, Unal D, Baltaci A, Mogulkoc R. Investigation of serum leptin levels and VO2max value in trained young male athletes and healthy males. *Acta Physiol*

<sup>31</sup> Lim

<sup>32</sup> Ponichtera

- Hung. 2005; 92(2): 173-9.
9. Najmi M, Hajifaraji M, Mishani MA. The effect of adipokines secreted from adipose tissue on immune function in obese subjects. *Iran J Nutria Sci.* 2013; 7(5): 887-96.
  10. Teryaeva N. Leptin as a neuroprotector and a central nervous system functional stability factor. *Neurosci Behav Physiol.* 2015; 45(6): 612-8.
  11. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology.* 2009; 73(19): 1543-50.
  12. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Multiple Sclerosis.* 2012; 18(9): 1334-6.
  13. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Sørensen TI, et al. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Multiple Sclerosis.* 2013; 19: 1323-9.
  14. Kargarfard M, Etemadifar M, Asfarjani F, Mehrabi M, Kordavani L. Changes in quality of life and fatigue in women with multiple sclerosis after 8 weeks of aquatic exercise training. *J Fundamentals Ment Health.* 2010; 12(3): 562-73.
  15. Langeskov-Christensen M, Heine M, Kwakkel G, Dalgas U. Aerobic capacity in persons with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2015; 45(6): 905-23.
  16. Storer TW, Davis JA, Caiozzo VJ. Accurate prediction of VO<sub>2</sub>max in cycle ergometry. *Med Sci Sports Exerc.* 1990; 22(5): 704-12.
  17. Vickrey B, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res.* 1995; 4(3): 187-206.
  18. Ghaem H, Haghighi AB, Jafari P, Nikseresht A. Validity and reliability of the Persian version of the multiple sclerosis quality of life questionnaire. *Neurol India.* 2007; 55(4): 369.
  19. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neuro.* 1989; 46(10): 1121-3.
  20. Salehpour G, Rezaie S, Mozafar H. Psychometric properties of fatigue severity scale in patients with multiple sclerosis. *J Kerman Med Sci.* 2013; 20(3): 263-278.
  21. Tofighi A, Babaei S, Elooon Kashkuli F, Babaei R. The relationship between the amount of physical activity and general health in Urmia medical university students. *J Urmia Nurs Mid Fact.* 2014; 12(3): 166-72.
  22. Correale J, Aguirre MEB, Farez M. Body mass index and multiple sclerosis risk. The role of leptin. *Neurology.* 2014; 82(10): S24-004.
  23. Frisullo G, Angelucci F, Mirabella M, Caggiula M, Patanella K, Nociti V, et al. Leptin enhances the release of cytokines by peripheral blood mononuclear cells from relapsing multiple sclerosis patients. *J Clin Immunol.* 2004; 24(3): 287-93.
  24. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol.* 2005; 174(6): 3137-42.
  25. Chatzantoni K, Papathanassopoulos P, Gourzoulidou E, Mouzaki A. Leptin and its soluble receptor in plasma of patients suffering from remitting-relapsing multiple sclerosis (MS): In vitro effects of leptin on type-1 and type-2 cytokine secretion by peripheral blood mononuclear cells, T-cells and monocytes of MS patients. *J Autoimmun.* 2004; 23(2): 169-77.
  26. Matarese G., Procaccini C., De Rosa V. The intricate interface between immune and metabolic regulation: a role for leptin in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Leukoc Biol* 2008; 84(4): 893-9.
  27. Matarese G, Di Giacomo A, Sanna V, Lord GM, Howard JK, Di Tuoro A, et al. Requirement for leptin in the induction and progression of autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2001; 166(10): 5909-16.
  28. Batocchi AP, Rotondi M, Caggiula M, Frisullo G, Odoardi F, Nociti V, et al. Leptin as a marker of multiple sclerosis activity in patients treated with interferon-beta. *J Neuroimmunol.* 2003; 139(1-2): 150-4.
  29. Eftekhari E, Etemadifar M, Ebrahimi A, Baradaran S. The relation between peptide hormones and sex hormone in patients with multiple sclerosis. *Iranian J Neurology.* 2013; 12(2): 60.
  30. Matarese G, Carrieri PB, La Cava A, Perna F, Sanna V, De Rosa V, et al. Leptin increase in multiple sclerosis associates with reduced number of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102(14): 5150-5.
  31. Matarese G, Procaccini C, De Rosa V. The intricate interface between immune and metabolic regulation: a role for leptin in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Leukoc Biol.* 2008; 84(4): 893-9.
  32. Heesen C, Nawrath L, Reich C, Bauer N, Schulz

KH, Gold SM. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behavior. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77(1): 34-9.

33. Kargarfard M, Etemadifar M, Asfarjani F, Mehrabi M, Kordavani L. Changes in quality of life and fatigue in women with multiple sclerosis after 8 weeks of aquatic exercise training. *J Fundamentals Ment Health*. 2010; 12(3): 562-73.

34. Tabrizi FM, Radfar M. Fatigue, sleep quality, and disability in relation to quality of life in multiple sclerosis. *Int J MS care*. 2015; 17(6): 268-74.

35. Langeskov-Christensen M, Heine M, Kwakkel G, Dalgas U. Aerobic capacity in persons with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2015; 45(6): 905-23.

36. Waschbisch A, Wenny I, Tallner A, Schwab S, Pfeifer K, Mäurer M. Physical activity in multiple sclerosis: a comparative study of vitamin D, brain-derived neurotrophic factor and regulatory T cell populations. *Eur Neurology*. 2012; 68(2): 122-8.

37. Motl R, Goldman M. Physical inactivity, neurological disability, and cardiorespiratory fitness in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2011; 123(2): 98-104.

38. Heine M, Hoogervorst EL, Hacking HG, Verschuren

O, Kwakkel G. Validity of maximal exercise testing in people with multiple sclerosis and low to moderate levels of disability. *Phys Ther*. 2014; 94(8): 1168-75.

39. Lim S, Choi SH, Jeong I-K, Kim JH, Moon MK, Park KS, et al. Insulin-sensitizing effects of exercise on adiponectin and retinol-binding protein-4 concentrations in young and middle-aged women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(6): 2263-8.

40. Ponichtera Mulcare JA, Mathews T, Barrett PJ, Gupta SC. Change in aerobic fitness of patients with multiple sclerosis during a 6month training program. *Res Sports Med*. 1997; 7(3-4): 265-72.

41. Heather A, Paul C. Effects of high-intensity resistance training on strength, mobility, balance, and fatigue in individuals with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *J Neurol*. 2011; 35: 2-10.

42. Niessner A, Richter B, Penka M, Steiner S, Strasser B, Ziegler S, et al. Endurance training reduces circulating inflammatory markers in persons at risk of coronary events: impact on plaque stabilization. *Atherosclerosis*. 2006; 186: 160-5.

43. Ribeiro F, Alves AJ, Duarte JA, Oliveira J. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation. *Int J Cardiol*. 2010; 141: 214-21.